

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-162184

(43)Date of publication of application : 16.06.2000

(51)Int.Cl.

G01N 27/447

G01N 27/62

H01J 49/10

(21)Application number : 10-338969

(71)Applicant : HITACHI LTD

(22)Date of filing : 30.11.1998

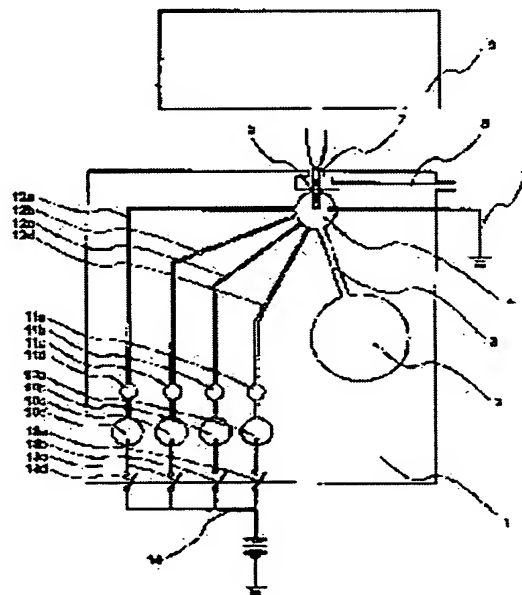
(72)Inventor : HIRABAYASHI YUKIKO  
HIRABAYASHI TSUDOI  
OKUMURA AKIHIKO  
KOIZUMI HIDEAKI

(54) SMALL-SIZED ELECTROPHORETIC DEVICE AND MASS SPECTROMETER USING IT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To efficiently separate a number of samples by electrophoresis to improve the throughput of analysis in an analyzing system for electrophoretically separating a mixed solution sample and introducing the separated sample component to an analyzing device such as mass spectrometer to analyze it.

SOLUTION: A plurality of sample introduction system consisting of liquid basins 10a-10d, sample input ports 11a-11d and electrophoretic passages 12a-12d is formed on a substrate 1, different sample are electrophoretically separated by these sample introduction systems, and the sample separated by each sample introduction system is successively introduced into a liquid basin 4 in time series. The sample solution in the liquid basin 4 is atomized and ionized through the terminal of a capillary 5, and the resulting ion is introduced into a mass spectrometer 9 and analyzed. Since a number of samples can be electrophoretically separated without having any waiting time and introduced into the analyzing device by use of a plurality of such sample introduction systems, the throughput of the analysis can be improved.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-162184

(P2000-162184A)

(43) 公開日 平成12年6月16日 (2000.6.16)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
G 0 1 N 27/447		G 0 1 N 27/26	3 3 1 E 5 C 0 3 8
27/62		27/62	F
H 0 1 J 49/10		H 0 1 J 49/10	
		G 0 1 N 27/26	3 3 1 J

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平10-338969

(22) 出願日 平成10年11月30日 (1998. 11. 30)

(71) 出願人 000005108

株式会社日立製作所

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

(72) 発明者 平林 由紀子

東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地

株式会社日立製作所中央研究所内

(72) 発明者 平林 集

東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地

株式会社日立製作所中央研究所内

(74) 代理人 100061893

弁理士 高橋 明夫 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 小型電気泳動装置及びこれを用いた質量分析装置

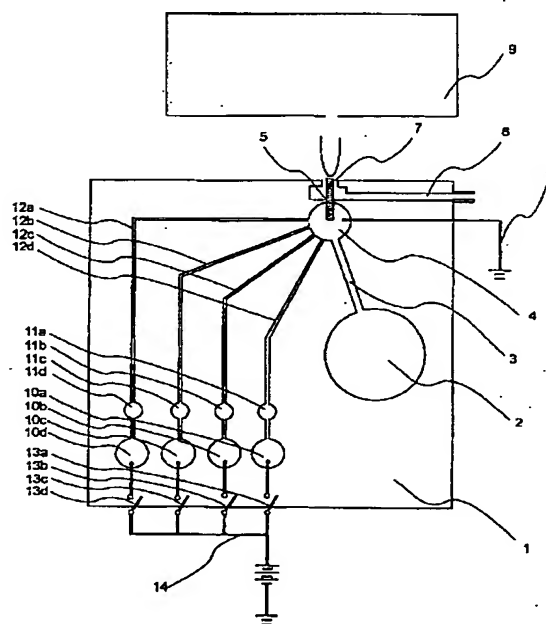
(57) 【要約】

【課題】 混合溶液試料を電気泳動分離し、分離された試料成分を質量分析装置等の分析装置に導入して分析する分析システムにおいて、多数の試料を効率よく電気泳動分離することができ、分析のスループットを向上することのできる電気泳動分離装置を提供すること。

【解決手段】 基板1上に、液溜10a～10d、試料投入口11a～11dおよび電気泳動用流路12a～12d等からなる複数の試料導入系を形成し、これら複数の試料導入系でそれぞれ異なる試料を電気泳動分離し、各試料導入系で分離された試料を順次時系列的に液溜4内に導入する。液溜4内の試料溶液はキャピラリー5の末端からガス噴霧されてイオン化され、生じたイオンが質量分析装置9内に導入されて分析される。

【効果】 複数の試料導入系を用いることによって、多数の試料を待ち時間なく電気泳動分離して分析装置内に導入できるため、分析のスループットを向上できる。

図1



## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 単一基板上に、それぞれ電気泳動用流路と上記電気泳動用流路の一端側に接続された液槽と上記電気泳動用流路の流路途中に設けられた試料投入口と、上記液槽内に設けられた電気泳動用電圧印加用の一方の個別電極とを含んでなる複数の試料導入系と、上記複数の試料導入系全ての上記電気泳動用流路の他端側に共通に接続された単一の液溜と、上記単一の液溜内に設けられた電気泳動用電圧印加用の他方の共通電極と、リザーバーと、上記リザーバーを上記単一の液溜に連結するための流路とを形成し、かつ一端側が上記単一の液溜内に配置された噴霧用キャピラリーと、上記噴霧用キャピラリーの他端側から流出する溶液をガス流により噴霧させるための噴霧用ガスを上記キャピラリーの上記他端側の周囲に供給するためのガス供給用流路とを設けてなることを特徴とする小型電気泳動装置。

【請求項 2】 請求項 1 に記載の小型電気泳動装置において、上記リザーバーは外部雰囲気中に開口されており、上記リザーバ付近の外部雰囲気中の圧力と上記ガス流により圧力低下した上記キャピラリーの上記他端側周囲の圧力との差圧によって、上記リザーバ内の溶液が上記単一の液溜まで送液され、さらにそこから上記キャピラリーの端部まで送液されるという溶液の流れが形成され、一方、上記試料投入口から投入された試料は、上記電気泳動用流路内で電気泳動された後、上記単一の液溜中に流れ込んで、上記リザーバからの溶液流中に混入されて上記キャピラリーの上記他端側まで送られて、上記ガス流によって噴霧されるように構成されてなることを特徴とする小型電気泳動装置。

【請求項 3】 請求項 1 または 2 に記載の小型電気泳動装置において、上記複数の試料導入系のそれぞれの液槽内に設けられた上記個別電極には、それぞれ個別にスイッチが接続されており、これらのスイッチを切り替えることによって、上記複数の試料導入系を順次切り替えて動作させるように構成されてなることを特徴とする小型電気泳動装置。

【請求項 4】 請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の小型電気泳動装置において、上記リザーバーを上記単一の液溜に連結するための流路の流路断面積を上記複数の試料導入系における電気泳動用流路の流路断面積よりも大きく設定してなることを特徴とする小型電気泳動装置。

【請求項 5】 請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の小型電気泳動装置において、上記複数の試料導入系における上記液槽には、該液槽を外部雰囲気中に連通させるための開口部が設けられていることを特徴とする小型電気泳動装置。

【請求項 6】 請求項 5 に記載の小型電気泳動装置において、上記液槽の上記開口部には、該開口部を通しての上記液槽の上記外部雰囲気との連通を遮断するための開閉可能な蓋またはバルブが設けられていることを特徴とす

る小型分析装置。

【請求項 7】 請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の小型電気泳動装置において、上記複数の試料導入系における上記試料投入口には、該試料投入口を介しての上記電気泳動用流路の上記外部雰囲気との連通を遮断するための開閉可能な蓋またはバルブが設けられていることを特徴とする小型分析装置。

【請求項 8】 請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の小型電気泳動装置をイオン源として用いた質量分析装置。

【請求項 9】 一つの基板上に、それぞれ電気泳動用流路と前記電気泳動用流路の一端に接続された液槽と前記電気泳動用流路の流路途中に設けられた試料投入口とを有してなる複数の試料導入系を設け、この複数の試料導入系を上記基板上に設けられた一つの共通液槽に接続してなることを特徴とする小型電気泳動装置。

【請求項 10】 請求項 9 記載の小型電気泳動装置における上記共通液槽内の上記試料を含んだ溶液を噴霧用キャピラリー内に導入し、上記キャピラリーの末端部からガス噴霧させることによって上記試料をイオン化させるよう構成してなることを特徴とするイオン源。

【請求項 11】 請求項 10 記載のイオン源を搭載してなることを特徴とする質量分析装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、溶液中に存在する微量物質を分析する分析用電気泳動装置、特に、シリコンまたは石英からなる基板上に電気泳動路、および噴霧器（またはイオン源）を配置してなる小型分析装置、並びに、この小型分析装置と接続可能な質量分析装置に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 キャピラリー電気泳動装置（CE）は、溶液中に存在する微量試料成分の分離ができるが、分離された試料成分の種類の同定は困難である。一方、質量分析計（MS）は試料成分の種類を高感度で同定することができるが、溶液中の試料の分離ができない。このため、水等の溶媒中に溶解している複数の物質を分離分析する場合には、質量分析計にキャピラリー電気泳動装置を結合させたキャピラリー電気泳動／質量分析計（CE/MS）が一般に使用される。この、CE/MSについては、例えば Analytical Chemistry, 60(1988), pp.436-441 に記載されている。

【0003】 また、ガラス基板上に細い溝を掘り、この細溝を電気泳動流路として混合試料を電気泳動により分離する技術が、Analytical Chemistry, 65(1993), pp.2637-2642 に記載されている。

【0004】 キャピラリー電気泳動装置（CE）によって分離された試料成分を質量分析計で分析するためには、溶液中の試料成分分子を気体状のイオンに変換することが必要である。このようなイオンを得るための従来

技術として、イオンスプレー法 (Analytical Chemistry, 59 (1987), pp.2642-2646), エレクトロスプレー法 (Journal of Physical Chemistry, 88 (1984), pp. 4451-4459), 大気圧化学イオン化法 (Analytical Chemistry, 54 (1982), pp.143-146) などが知られている。

【0005】最近、上記の従来法とは別のイオン化法として、音速のガス流により試料溶液を噴霧するだけで効率よくイオンを生成できるソニックスプレー法が報告されている (Analytical Chemistry, 66 (1994), pp.4557-4559; Analytical Chemistry, 67 (1995), pp.2878-2882; 特開平7-306193号公報; または 特開平8-62200号公報)。この方法では、音速のガス流により微細な帯電液滴が生成され、さらにそこから溶媒分子が剥がされてイオンが生成するものと考えられている。

#### 【0006】

【発明が解決しようとする課題】従来のように、電気泳動流路が一つしかない装置で電気泳動を行って混合試料を分離して質量分析を行う方法では、多数の混合試料を分析する場合には何度も試料を入れ直さなければならないため、分析に長時間を要する。また、質量分析装置は高価で小型化が困難であるがため、複数の質量分析装置を用いて高スループット化することは現実的ではない。さらに、質量分析装置は汚れにより感度が著しく低下するため、ある程度分析したらクリーニングを行わなければならないので、この清浄化作業により分析時間が著しく延ばされてしまっていた。

【0007】また、上記したソニックスプレー法による従来装置では、キャピラリー末端部(噴霧端部)付近を流れる高速のガス流によって、電気泳動路内の試料溶液がこのキャピラリー末端部から必要以上に吸い出されてしまう場合があり、このため、極微量試料の分析には難点があった。

【0008】従って、本発明の目的は、複数試料の分析の高スループット化を行い、さらに装置の汚れを防ぎ、それにより、分析を中断せずに微量混合試料を高感度かつ高スループットで分析することのできる装置を提供することにある。

#### 【0009】

【課題を解決するための手段】本発明においては、先ず、上記した汚れによる感度低下の問題を解決するために、微細加工技術によって基板上に微細な電気泳動用流路を形成し、ここで電気泳動を行わせることにより、必要となる試料の量を減らすことを可能にし、かつクリーニングの回数を減らすことを可能にしている。

【0010】また、イオン源にソニックスプレーイオン源を用いることにより、効率の良いイオン化を可能にし、さらに試料の微量化を可能にしている。上述したソニックスプレーによる試料溶液の吸引の問題は、上記の

電気泳動用流路とは別の流路を設け、この別流路の断面積を上記の電気泳動流路よりも大きく設定しておくことにより解決できる。

【0011】さらに、一台の質量分析装置でもって複数試料を高速で分析できるようにするために、上記した基板上に複数の電気泳動用流路を形成し、この複数の電気泳動用流路を順次時系列的に用いて電気泳動分離して質量分析することにより、分析の高スループット化が可能になる。また、上記の電気泳動用流路を形成した基板を複数枚用意し、予めそれぞれの基板に試料溶液を入れておけば、これら複数枚の基板を順次質量分析装置にセットしていけばよいので、さらにスループットを向上できる。

#### 【0012】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態につき、実施例を挙げ、図面を参照して説明する。

【0013】図1に本発明の一実施例になる小型電気泳動装置を用いた質量分析装置の概略構成を示す。本実施例になる電気泳動装置においては、石英またはシリコンからなる基板1上にリザーバ2、流路3、液溜4が微細加工技術を用いて形成されており、これらには移動相溶液が満たされている。液溜4中にはキャピラリー5の一端(流入端)が挿入されており、キャピラリー5の外周には外部ガス供給源から供給される噴霧用ガスをキャピラリー5の外壁面に沿って流すためのガス流路6が形成されている。キャピラリー5の他端(流出端)はオリフィス7中に挿入されており、このオリフィス7を通して上記の噴霧用ガスが外部に流出する。なお、キャピラリー5、ガス流路6、オリフィス7から構成されるイオン源部は、基板1とは一体成形せずに、別部材から構成して組み合わせるようにしてもよい。

【0014】上記噴霧用ガスがオリフィス7から高速で流出すると、オリフィス7中に挿入されているキャピラリー5の末端(流出端)部付近の圧力が外部雰囲気圧(通常、大気圧)よりも下がり、液溜4内の溶液がキャピラリー5内に吸引されて、上記末端部から噴霧される。キャピラリー5内に吸引された分の溶液は、リザーバ2から補充される。そのため、リザーバ2は密閉されずに、外部雰囲気(大気)に連通させるための開口が設けられている。なお、流路3および液溜4は密閉されている。

【0015】また、基板1上には、複数の液溜10a~10dが形成されており、これらの液溜10a~10dと前述の液溜4との間には、電気泳動用流路12a~12dがそれぞれ形成され、これらには移動相溶液が満たされている。電気泳動用流路12a~12dの流路途中には試料投入口11a~11dがそれぞれ形成されている。液溜4および液溜10a~10dには、電極8および電極14がそれぞれ設けられており、試料投入口11a~11dから試料を投入したら、各対応する電極間に電圧を印加して、電気泳動を行う。なお、本実施例で

は、液溜 10a～10d、試料投入口 11a～11d、電気泳動用流路 12a～12d 等によって 4 セットの試料導入系を構成した例につき示しているが、これよりも多数（または少数）の試料導入系であってもよい。要は、複数セットの試料導入系を備えていればよい。

【0016】試料の投入は、ピペットを用いて手作業で行ってもよいし、自動投入の可能なオートサンプラーにより行ってもよい。また、試料の投入は、上記した電気泳動分離系を質量分析装置 9 にセットした後に行ってもよいし、予め試料を投入しておき、その後上記の電気泳動分離系を質量分析装置 9 にセットするようにしてもよい。

【0017】上記した 4 つの電極 14 には、それぞれスイッチ 13a～13d が設けられており、このうち任意の 1 つのスイッチだけをオンにして、それに対応する 1 つの試料導入系のみを動作（電気泳動）させ、互いに動作時間が重ならないようにして使用してもよいし、あるいは、複数のスイッチをオンさせる時間を少しずつずらし、試料が液溜 4 に到達する時間が順次ずれるようにして、動作時間をオーバーラップさせて使用してもよい。さらにはまた、スイッチ 13a～13d は同時にオンさせ、代わりに、電気泳動用流路 12a～12d の流路長に差をつけることによって、試料が液溜 4 に到達する時間が順次ずれるようにしてもよい。

【0018】電気泳動用流路 12a～12d の断面積は、流路 3 の断面積よりも小さく設定する。流路内の溶液は、その流路断面積が大きい方から噴霧用ガス的高速噴射流によりキャピラリー 5 の末端部付近に生じる負圧によって液溜 4 を通ってキャピラリー 5 内に吸引されるので、流路 3 内の溶液は大きく吸引されるが、電気泳動用流路 12a～12d 内の試料を含む溶液が多量に吸引されるのを防止できる。

【0019】電気泳動分離された試料成分は、液溜 4 中でリザーバ 2 からの移動相溶液と混ざってキャピラリー 5 中に吸引され、キャピラリー 5 末端から大気中に噴霧される。この噴霧によって試料成分はイオン化され、この試料成分イオンが質量分析装置 9 内に導入されて、質量分析される。また、この基板 1 上に形成された小型電気泳動装置を質量分析装置以外の他の分析装置に接続し、キャピラリー 5 からの噴霧ガスをそれら他の分析装置に導入して分析してもよい。

【0020】図 2 に、図 1 に示した実施例における複数セットの試料導入系のうちから液溜 10a、試料投入口 11a、電気泳動用流路 12a 等からなる 1 セットとキャピラリー 5 とを含む部分の断面構造の一例を示す。液溜 10a は、その上面に開口が形成されており、該開口を介して外部雰囲気（大気）と連通している。電極 14 は上記開口を通して挿入設置してもよいし、図示のように上記開口以外の場所に設置してもよい。また、上記開口の開口面積を液溜 10a の上面積とほぼ等しく設定し

て、液溜上面全体が開放されるようにしてもよい。

【0021】試料投入口 11a から試料を投入したら、スイッチ 13a をオンにして、電極 14 と電極 9 との間に電圧を印加して、電気泳動を行わせる。液溜 10a、試料投入口 11a が設けられている部分を除いて、その他全ての流路部分は外気から密閉遮断されている。

【0022】図 3 に、リザーバ 2、流路 3、キャピラリー 5 等を含む部分の断面構造の一例を示す。リザーバ 2 には、その上壁面に開口が形成されており、該開口を介して外部雰囲気（大気）と連通している。上記開口の開口面積をリザーバ 2 の上面積とほぼ等しく設定して、リザーバ 2 の上面全体が外気に開放される構造を採ってもよい。リザーバ 2 は、試料導入系からの試料を含む溶液の必要以上の吸引を防ぐために、液溜 10a～10d の各々よりもより多量の溶液を貯えられる大きさに設定しておくのが望ましい。また、試料の希釈をできるだけ防ぐために、液溜 4 の容量はリザーバ 2 のそれよりもかなり小さく設定しておく方が望ましい。

【0023】図 4 に、試料導入系の図 2 に示したのとは別の断面構造例を示す。本例では、先ず流路部分全体を基板表面から彫り込んで、流路部分の上面全体が外気に開放されている状態に形成し、その後、この流路部分の上面に、基板 1 とは別部材からなる所要部分に開口を設けてなる密閉用蓋体 15 を被せることにより、所要流路部分を外気から密閉している。

【0024】図 5 に、リザーバ 2、流路 3、キャピラリー 5 等を含む部分の図 3 に示したのとは別の断面構造例を示す。本例では、図 4 に示した試料導入系の構造例と同様に、先ず流路部分全体を基板表面から彫り込んで、流路部分の上面全体が外気に開放されている状態に形成し、その後、この流路部分の上面に、基板 1 とは別部材からなる所要部分に開口を設けた密閉用蓋体 15 を被せることにより、所要流路部分を外気から密閉している。

【0025】図 6 に、試料導入系のさらに別の断面構造例を示す。本例では、液溜 10a、試料投入口 11a の開口部にそれぞれ蓋 16、17 を取り付けられている。この他の試料導入系についても同様である。電気泳動が行われていない時には、これらの蓋 16、17 は閉じておいてもよい。これにより、外部からの汚染物質の侵入を防止できる。また、試料投入口の蓋 17 は、電気泳動が行われている場合でも、試料投入後は閉じておくことができる。また、液溜 10a の蓋 16 は、電気泳動を行っている際には、開けておいてもよい。なお、試料投入口 11a の蓋 17 も、電気泳動を行っている最中にも必ずしも閉じておく必要はなく、開けておいてもよい。

【0026】図 7 に、試料導入系のさらに別の構造例を示す。本例では、図 4 の場合と同様に、基板 1 の上面に溝堀り形成した流路部分の上面を基板 1 とは別部材からなる密閉用蓋体 15 で密閉すると共に、図 6 の場合と同

様に、液溜 10a、試料投入口 11a の開口部にそれぞれ蓋 16、17 を設けてある。密閉用蓋体 15 の機能および蓋 16、17 の機能並びに使用法は、それぞれ図 4、図 6 の説明で述べた通りである。

【0027】なお、図 2～図 7 に示した構成において、液溜 10a やリザーバ 2 の溶液収容能力をさらに増やすために、基板 1 上に形成されたこれら液溜 10a やリザーバ 2 にそれらとは別の補助容器を接続してやることもできる。

【0028】また、図 6、図 7 において、蓋 16、17 の材質は、例えばゴムのような柔らかい素材であってもよい。また、蓋 16、17 の開閉は手動で行ってもよいが、空気圧等を利用した開閉機構を用いて行うようにしてもよい。さらに、蓋 16、17 の代わりにバルブを設け、これらのバルブを自動制御で開閉するように構成してもよい。

【0029】

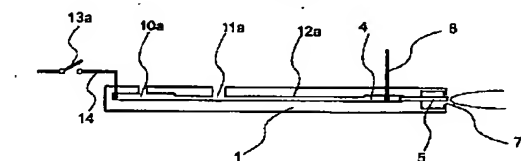
【発明の効果】本発明により、複数の微量試料の連続的な電気泳動分離が可能になり、さらに試料の微量化により装置のクリーニングの回数が減るため、分析のスループットが向上する。また、予め複数の試料を投入してある本発明の小型電気泳動装置を複数台用意しておき、これらを順次質量分析装置等の分析装置にセットして分析することにより、試料の入れ替えの手間を省くことができ、さらにスループットが向上する。

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明の一実施例になる小型電気泳動装置を用いた質量分析装置の概略構成を示す図。

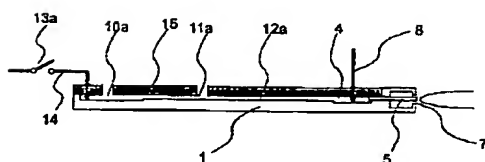
【図 2】

図 2



【図 4】

図 4



【図 2】図 1 に示した実施例における電気泳動流路とキャピラリーとを含む試料導入系の断面構造の一例を示す図。

【図 3】図 1 に示した実施例におけるリザーバとそれに連なる流路部分とキャピラリーとを含む部分の断面構造の一例を示す図。

【図 4】図 1 に示した実施例における電気泳動流路とキャピラリーとを含む試料導入系の断面構造の他の一例を示す図。

【図 5】図 1 に示した実施例におけるリザーバとそれに連なる流路部分とキャピラリーとを含む部分の断面構造の他の一例を示す図。

【図 6】図 1 に示した実施例における電気泳動流路とキャピラリーとを含む試料導入系の断面構造のさらに他の一例を示す図。

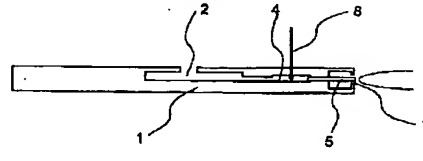
【図 7】図 1 に示した実施例における電気泳動流路とキャピラリーとを含む試料導入系の断面構造のさらに別の一例を示す図。

【符号の説明】

- |                  |                    |
|------------------|--------------------|
| 1 … 基板,          | 2 … リザーバ,          |
| 3 … 流路,          | 4 … 液溜,            |
| 5 … キャピラリー,      | 6 … ガス流路,          |
| 7 … オリフィス,       | 8 … 電極,            |
| 9 … 質量分析装置,      | 10a～10d … 液溜,      |
| 11a～11d … 試料投入口, | 12a～12d … 電気泳動用流路, |
| 13a～13d … スイッチ,  | 14 … 電極,           |
| 15 … 密閉用蓋体,      | 16, 17 … 蓋。        |

【図 3】

図 3



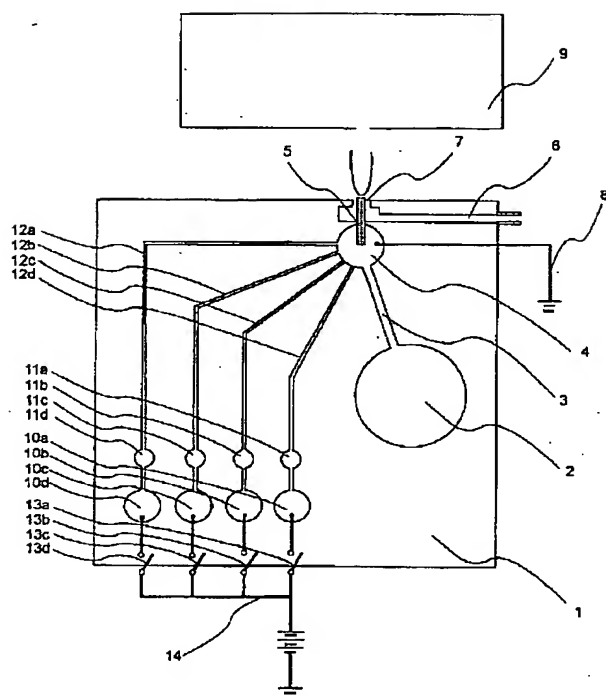
【図 5】

図 5



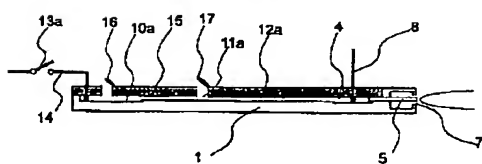
【図 1】

図 1



【図 7】

図 7

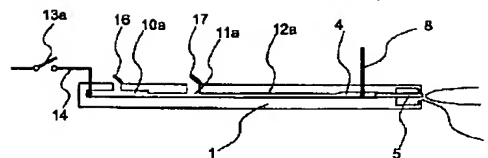


フロントページの続き

(72)発明者 奥村 昭彦  
東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地  
株式会社日立製作所中央研究所内

【図 6】

図 6



(72)発明者 小泉 英明  
東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地  
株式会社日立製作所中央研究所内  
Fターム(参考) 5C038 EE02 EF04 EF12 EF29 GG08  
GH05 GH08 GH15